

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number: H05-506397

(43)Date of publication of application: 22.09.1993

(21)Application number: H03-503964

(22)Date of application: 11.02.1991

(54)Title: AQUEOUS PHOSPHOLIPID VESICLE DISPERSION, PROCESS FOR ITS MANUFACTURE AND USE THEREOF

(57)Abstract

Aqueous phospholipid dispersion, whose membranes are formed from a mixture of phosphatidylcholine and a specific phospholipid basic substance, provide a particularly favourable loading of the vesicle membrane with lipophilic substances. The vesicle dispersions prepared according to a particular method can be used for pharmaceutical and cosmetic compositions.

③ 日本国特許庁(JP)

④ 特許出願公表

⑤ 公表特許公報(A)

平5-506397

⑥ 公表 平成5年(1993)9月22日

⑦ Int. Cl.⁸

識別記号

庁内整理番号

審査請求 未請求

予備審査請求 有

部門(区分) 2(1)

B 01 J 13/02
A 61 K 7/00

T

9165-4C

8317-4G

B 01 J 13/02

Z 米

(全 7 頁)

⑧ 発明の名称 リン脂質小胞の水性懸濁液、その製造法及びその使用

⑨ 特 願 平3-503964

⑩ 翻訳文提出日 平4(1992)8月21日

⑪ 出 願 平3(1991)2月11日

⑫ 国際出 願 PCT/EP91/00287

⑬ 国際公開番号 WO91/12794

⑭ 国際公開日 平3(1991)9月5日

優先権主張 ⑮ 1990年2月23日 ⑯ ドイツ(DE) ⑰ P4005711.9

⑱ 発 明 者 ラウテンシユレーガー、ハン ス・ハイナ ー ドイツ連邦共和国、デー-5024・ブルハイム・3、ノイザー・ガツ
セ・50

⑲ 出 願 人 ナツターマン・アー・ウント・ ドイツ連邦共和国、デー-5000・ケルン・30、ナツターマンアレ
コンパニ・ゲーエムベーハー ー・1

⑳ 代 理 人 弁理士 川口 義雄 外3名

㉑ 指 定 国 AT(広域特許)、BE(広域特許)、CA、CH(広域特許)、DE(広域特許)、DK(広域特許)、ES(広域特
許)、FR(広域特許)、GB(広域特許)、GR(広域特許)、IT(広域特許)、JP、LU(広域特許)、NL(広域
特許)、SE(広域特許)、US

最終頁に続く

請求の範囲

1. 以下の組成:

ホスファチジルエタノールアミン15〜25重量%、

ホスファチジルイノシトール15〜25重量%、

ホスファチジン酸15〜25重量%、

ホスファチジルコリン15〜20重量%、

油0〜1重量%、及び

レシチン中に通常知見される脂質物質40〜24重量%

(全重量の合計は100重量%である)を有するリン脂質基礎物
質の混合物10〜30重量%;

ホスファチジルコリン10〜40重量%; 及び

脂溶性物質20〜80重量%から小胞の膜となり、且つ

小胞形成が全重量の25.6〜99.7重量%の水を含むことを
特徴とする、リン脂質小胞、水及び、必要により無機及び

/または有機電解質を含む小胞の水性懸濁液、

2. 小胞懸濁液が、

無機及び/または有機電解質0.1〜5重量%及び/または、

無機及び/または有機電解質0.1〜5重量%

を含むことを特徴とする請求項1に記載の水性分散液、

3. 脂溶性物質が油であることを特徴とする請求項1に記

載の水性小胞懸濁液、

4. 以下の組成:

ホスファチジルエタノールアミン15〜25重量%、

ホスファチジルイノシトール15〜25重量%、

ホスファチジン酸15〜25重量%、

ホスファチジルコリン15〜20重量%、

油0〜1重量%、及び

レシチン中に通常知見される脂質物質40〜24重量%

のリン脂質基礎物質0.1〜20重量部を、温度10℃〜80℃で、

0.1〜20重量部のホスファチジルコリンを添加した水20.7

〜35重量部に分散させ、脂溶性物質0.1〜25重量部を配合

し、必要により懸濁液のpHを無機または有機塩基で5〜8

の値に調整し、必要により、無機及び/または有機電解質

を添加して所望の濃度圧に調整し、次いで全部で5〜80分

の均質化時間で均質混合すること、請求項1〜3のいずれ

か1項に記載の小胞の水性懸濁液の製造法、

5. ホスファチジルコリンを、混合有膜分の状態の脂質物
質として、またはホスファチジルコリンの他に結合有膜しく
は脂溶性物質を有する成分として加えることを特徴とする

請求項4に記載の小胞体溶液の調製法。

6. 必要により、これらの組成物に添加剤を添加すること
を特徴とする装置または化粧品組成物に請求項1〜5の
いずれか1項に記載の小胞の水性懸濁液を使用する方法。

7. スケンケア用化粧品組成物を製造するための請求項6
に記載の使用法。

明 細 書

リン脂質小胞の水性懸濁液、その製造法及びその使用

本発明は、リン脂質小胞の水性懸濁液、その製造法及び
その商品または化粧品に於ける使用に関する。

リボソームは小胞であり且つ非常に多量の糖を有し
得る。製造法に依りて、原料油及び重量的15〜35000を
有する車ラメラ小胞、オリゴメラ小胞、多量ラメラ小胞
または融合体(fused bodies)に區別し得る。

一般的に、リボソームは、天然、単合または合成分
脂質から調製され、主成分は通常ホスファチジルコリンで
ある。他の成分は、通常ホスファチジルエタノールアミン、
ホスファチジルイノシトール及びホスファチジン酸である。
その脂質組成により、不飽和(天然)、部分水素化リン脂
質と水素化リン脂質とを識別することができる。この問題
は、B.P.Fiedler, Lexikon der Stoffstoffe für Pharmazie,
Kosmetik und angrenzende Gebiete, Verlag Editio
Center, Heidelberg 1988, pp744-748で論評されている。

これらの文献に於いて、Leuvenhöfgerらは、化粧品中
の大豆リン脂質由来のリボソームの重要性に關して論議し
ているのに対し[Seifen-Öle-Fette-Nachsch 114(1988), 581
-534]、Skoss及びPamphedjonesらは、特定のリン脂質小

胞の製造の詳細な説明を提供している[Ann. Rev. Biochem.
Biophys. 1980, 9, 467-470]。

しかしながら、本発明は、上記の文献を組み合わせても
遠想し得ない。

生物学的な脂質と同様の方法で、リボソームは、小胞内
部の容積に水性物質を、膜には両親和性及び脂溶性物質
を吸収することができる(充填したリボソーム)。膜への充
填の場合、リボソームを配合物の他の成分と混合する時充
填した物質は膜と強く結び付いたままであるので、機械的
に化粧品及び医薬品でのリボソームの適用にとっては、膜
に充填する方が小胞内部の容積に充填するよりも重要であ
ることが知見された。リボソームの内部容積に配置されて
いる水性物質の場合、特に低分子量物質の場合には水の
添加によってさえ破壊してしまうだろうと予測される。

現在まで使用可能なリボソームは、前述の特性にも拘わ
らず重大な欠点を有する。

1. 通常使用した物質(主に高純度ホスファチジルコリン)
が高純度であること及び使用した製造法が複雑であること
により、従来の組成のリボソームは、やや好ましくない特
性を有する通常のエマルジョンよりも高純度である。

2. 従来の組成のリボソームは、脂溶性物質に対し限定さ
れた貯蔵能しか有していない。不飽和リン脂質から形成し
たリボソームは、トリグリセリド約10〜30重量%を含有し
得るが、(乾燥物質中)10%のリボソーム成分を含む高濃度
リボソーム懸濁液に關しては、未出上った配合物中に、
トリグリセリドの最終濃度がたった1〜3%しかないとい
うことを意味する。対照的に10〜20%の脂溶性成分濃度
は、既述する水中油分散エマルジョンによって提供される。
従って本発明の目的は、そのリン脂質膜が特に脂溶性
物質を充填するのに好適な、小胞の水性懸濁液を提供する
ことである。

この目的は、小胞の膜が、ホスファチジルコリン10〜40
重量部、脂溶性物質30〜40重量部及びリン脂質高純度物質
(basic substances)10〜30重量部の混合物からなり、且つ
リン脂質高純度物質は、以下の組成：
ホスファチジルエタノールアミン15〜25重量%、
ホスファチジルイノシトール15〜25重量%、
ホスファチジン酸15〜25重量%、
ホスファチジルコリン15〜30重量%、
糖0〜1重量%、及び

レシテン中に通常知見される酸付物質 (saturated fatty acids) 40~24重量%

(全量の合計は100%である)を有し且つ、小腸腔内は、全重量に所し水85.0~89.7%を含むことを特徴とする、リン脂質小胞、水及び必要により、無機及び/または有機電解質を含む水性小腸腔内液により造成される。

出来上がった混合物を生理学的なpH及び生理学的浸透圧に調整するために、この懸濁液に無機塩基及び/または有機塩基0.1~5重量%及び無機及び/または有機電解質0.1~5重量%を添加し得る。

良好な生理学的経路性とするために、pH値を5~8、好ましくは6.5~7に調整する。浸透圧の範囲は150~450 osmol/L、好ましくは250~350 osmol/Lである。

脂溶性物質は、小腸腔により特に十分に保持される。従って、この膜は、ビタミンE、ステロイド、ステロイド、脂溶性及び両親媒性の活性物質、薬物性及び動物性油、ラジカル捕獲剤並びにUV吸収剤を充満し得る。特に油は、好ましい脂溶性物質である。

特に親脂性活性物質としては、薬物性及び動物性油が、化粧品分野での最も重要なスクラップ、特に乾燥肌のトリート

油0~1重量%、及び

レシテン中に通常知見される酸付物質40~24重量%

のリン脂質ベース (phospholipid base) 0.1~20重量部を、

温度10℃~80℃で水89.7~95重量部に分散させ、ホスファチジルコリン0.1~20重量部を配合し、親脂性物質0.1~25重量部を添加し、次いで必要により、懸濁液のpH値を無機または有機塩基を添加することにより5~8に調整し、必要により、懸濁液を無機及び/または有機電解質を添加することにより所望の浸透圧に調整し、次いで全部で5~60分物質化する。

本発明の方法に於いて、ホスファチジルコリンは、油含有部分の状態で、または油含有量しくは親脂性物質を含む成分中に、特異物質として添加し得る。

基礎物質は、(ホスファチジルコリンに対し)特に高濃度の親脂性リン脂質を含むリン脂質混合物からなり、以下の組成:

ホスファチジルエタノールアミン15~25重量%、

ホスファチジルイノシトール15~25重量%、

ホスファチジン酸15~25重量%、

ホスファチジルコリン15~0重量%、

メントに重要である。例えば、アトピー性皮膚炎の治療に使用するポリ不飽和油 (polyunsaturated oil) の場合 [H.F. Wiesen, H. Mahrman, G. Kral] 及び [H. Kreyssel, Fed. Sci. Technol. 90 (7), 268-275 (1988)]、皮膚への分配及び浸透は、非常に重要である。このような理由から、リポソームは、皮膚への分配及び浸透に対し理想的な媒体である。

リン脂質濃度により多く充満させると、トリグリセリドをより高濃度で取り込み易いという傾向がある。

この膜に実質的に充満すると、本発明による小腸分散液を経路的及び化粧品配合物に使用することが可能になる。これらは、活性成分ばかりでなく、このような組成で通常使用される添加剤も取り込み得る。

本発明により、水性リン脂質小胞、水及び任意の無機及び/または有機電解質を含む小腸分散液を、リン脂質を水中に分散させることにより製造する。本方法は、以下の如く実施する。以下の組成:

ホスファチジルエタノールアミン15~25重量%、

ホスファチジルイノシトール15~25重量%、

ホスファチジン酸15~25重量%、

ホスファチジルコリン15~0重量%、

油0~1重量%、及び

レシテン中に通常知見される酸付物質40~24重量%

(各組成の合計は100%である)を有する。

基礎物質は、懸レシテン部分のエタノール抽出により製造され、抽出後残液を懸レシテンにとってありふれた製造方法 (例えば、H. Fardou, Die Pflanzen-Isolation, Verlag für chemische Industrie, Augsburg 1988) にかけることにより製造した無色から黄褐色の粒状固体で、それ故、非常に経時的である。

『天然の出現物質』であるため、基礎物質の組成は非常に狭くあり、これは製造した分散液のpHや浸透圧にも影響し得る。従って、分散液のpH調整を、リン脂質に対し基準の6~7、好ましくは6.5に塩基 (例えば、炭酸または化粧品に通常使用される水酸化ナトリウム、水酸化カルシウム、水酸化リチウム、トリエタノールアミンなど) で調整するのが好適であり、次いで好適な電解質を添加することにより所望の150~450、好ましくは250~350 osmol/Lの生理学的浸透圧に調整する。好ましい電解質は、アルカリ金属 (例えば、塩化ナトリウム、硫酸ナトリウム及び他の硫酸塩、塩化物並びにリン酸塩など) である。懸濁液は、通

特表平5-506397(4)

高のタニン酸またはリン酸緩衝液により所望の浸透圧にすることもできる。

尚ほ、凝固する配合物の目的達成を促進し且つ配合物と溶解性の他のイオン性添加剤も使用し得る。特に化粧品の高浸透圧に於いて、乳糖の塩及びピロリドンカルボン酸の塩を天然の凝固因子の成分として配合し得る。

浸透圧の調整温度は、配合物の物理的特性に殆ど影響を与えない。従って、室温または10〜80℃の温度範囲での操作が都合が良い。これは、最良物の溶解を促進させるために通常温度範囲70〜80℃を使用し得ることを意味する。所望によりこの高は、より低値またはより高値でも実行し得る。

本方法は、小胞を製造するために使用の添加剤(例えば、コレステロール、グリセロール、リン酸ジセチルなど)を全く添加する必要がなく且つ、生理学的に溶解性の成分だけが必要であるというさらに有用な長所を有する。

基礎物質の割合、ホスファチジルコリン及び油または他の任意の化粧品、医薬的添加剤は工業的に興味深いリン脂質物質)の割合は、以下の範囲内:

基礎物質	0.1〜20.0%
------	-----------

Wache 114(14), 531(1988)との優秀なスキンケア特性を併有する。従って、化粧品の製品は、日々の顔及びボディのケア、特に乾燥肌のトリートメント、肌の傷の治癒、及び皮膚のより深い層での酸素リノール酸量の再構成に成功裏に使用し得る。

実施例で使用した基礎物質は、以下の組成を有していた(部:大豆)。

ホスファチジルエタノールアミン	20.2重量%
ホスファチジルイノシトール	19.4重量%
ホスファチジン酸	22.0重量%
ホスファチジルコリン	10.0重量%
トリスセファリン	2.3重量%
リソレシチン	1.0重量%未満
油	1.0重量%未満
レシチンに通常伴う他の物質	100重量%に占めるまでの量

実施例1

基礎物質5g及びホスファチジルコリン(Phosphatidylcholine) 90:窒素溶媒7gの混合物を、高性脂質溶媒(例えば、卵磷脂・固定子ベースの溶解剤・攪拌機または高圧ホモジナイザ

ホスファチジルコリン	0.0〜20.0%
脂溶性物質(例えば、油)	0.0〜25.0%

を実動し得る。

これらの表から、基礎物質だけでも小胞を製造でき、且つホスファチジルコリンを添加しなくても脂溶性物質と混合し得ることが明らかである。他方、基礎物質とホスファチジルコリンの所々の割合は脂溶性物質(油)の最大量に併用し、この割合が高いほど本発明の目的達成は可能となる。さらに、「部分」(fractions)の形態で、即ち凍結状態でホスファチジルコリンを添加し得るので、純物質として添加する必要は全くないことが発見された。このような「部分」は、市販で入手可能であり、多量の油(25〜75%)を含んでいる。この油成分は、通常、大豆、トマリア、アザミまたは基礎油である。他方、ホスファチジルコリン及び油の「混合物」(mixtures)、または「部分」及び油は、これらにより取り扱いたいため添加される。

このようにして製造された化粧品配合物は、リン脂質(レシチン)と、優秀な分配及び皮膚浸透性を同時に有する化粧品で通常使用される天然油または他の脂溶性薬剤 [1, Loutenachläger, J. Röding及びH. Ghyssels, Seifen, Öle, Fette,

—など)を使用して水82.14g中に物質化させた。次いで大豆油20gをこの懸濁液中に添加し、混合物をもう1度物質化し、塩化ナトリウム0.73g及び水5gを添加して、さらに物質化して生理学的浸透圧を調整した。懸濁液を凍結し、所望により、貯蔵性を高めるために防凍剤で処理してもよい。

このようにして形成した小胞の平均径は(レーザー法で測定して)420nmであった。

この実施例により、比較的小量のホスファチジルコリンを含む場合でもええ出来上りで配合物中に約10%の量の油を含ませることが可能であることを示している。ホスファチジルコリン量が通常使用される半分であっても、油濃度は、従来のリソソーム濃度の6倍も高かった。

この懸濁液は、医薬及び化粧品製造に通常使用する實質的に全量限の攪拌機を使用して製造し得る。製造した小胞は、使用した攪拌機、(5〜60分であり得る)攪拌時間に依存して大きくも小さくもなる。通常小胞の径は、100〜500nmであるが、100nm以下であってもよい。

実施例2

基礎物質5g及びホスファチジルコリン(Phosphatidylcholine)

90:愛給南糖)5gの混合物を、高性能攪拌機を使用して水80g中に均質分散させた。この懸濁液を少量の水酸化ナトリウムで中性(pH7)とし、マツコイダサ糖15gを混合物に添加して攪拌してもう1度均質化し、クエン酸ナトリウムによりその液濃度を生理学的液濃度に調整して、さらに均質化した。この懸濁液を濾過し、所望により、貯蔵性を高めるために好適な防腐剤を添加した。

平均粒径は、210nmであった(レーザー拡散法)。

実施例3

高純物質5gの水80g中の懸濁液を、高性能攪拌機で均質化することにより製造した。この懸濁液中に、50%ホスファチルコリン及び50%糖(主成分は、アザミ糖；市販名：Phasel 50 St；愛給南糖)の混合物15gを攪拌し、混合物を少量の水酸化ナトリウムでpH6.5〜7に調整し、再び均質化して、最終的に均質化しながら少量の塩化ナトリウムを添加して医薬的液濃度に調整した。この懸濁液を濾過し、所望により、貯蔵性を高めるために好適な防腐剤で処理した。

平均粒径は、251nmであった(レーザー拡散法)。

実施例3に記載の方法では当然、混合物gは、他の所望

の油または活性成分濃度を達成するために、高純物質の懸濁液に添加する前に、アザミ糖、他の油または脂溶性化製品若しくは医薬的に活性な成分で希釈してもよい。このようにして製造した懸濁液は、化粧品、スキンケア製品等の以下の例に例示したように医薬的、化粧品及び工業的製品の製造に直接使用し得る。

実施例4

実施例1で得られた懸濁液のサンプル100gを真空中に配置し、速しく攪拌しながらキサンタンガム(Xanthan Gum；愛給南糖)0.5gで処理し、粘度が非常に高くなったなら、さらに攪拌してスキンケア製品を仕立てた。

実施例4に記載の方法の場合には当然、通常の増感性の化粧品添加物及び活性成分(例えば、酸化防止剤、防腐剤、ゲル形成剤、粘度付与剤、香料、ビタミンなど)を添加し、当業界で公知の方法により製品としてもよい。

実施例5は、リボソームクリームの典型的製造法を例示する。

実施例5

高性能攪拌機を使用して、高純物質5gを水84.6g中に均質分散させた。均質化を継続しながら、連続してホスファ

要約

ホスファチルコリンと特定のリン脂質高純物質との混合物から製造される小胞の量が、脂溶性物質を特に好ましく充満する。小胞の水性懸濁液を提供する。本方法により製造した小胞懸濁液は、医薬及び化粧品組成物に使用し得る。

チルコリン(Phospholipon 90:愛給南糖)7g、ホホバ油10g(Dracoco)及びビタミンE誘導体(Rhône-Poulenc)0.2gを添加した。懸濁液を、リン酸二水素カリウム0.7g、リン酸水素二ナトリウム・12水和物0.8g($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$)及び水5gの混合物で稀薄させ、再びしばらくの間均質化させた。これをpH6.5に調整した。小胞のサイズは403nmであり、液濃度は287 mg/mlであった。次いで、アロビレングリコール5g及びchensis(NIPA)0.5gの溶液を防腐剤として添加し、キサンタンガム(Rhodigel 200:愛給南糖)1gを増粘剤として添加し、香料油0.1gを香料として添加した。最後に、出来上がった混合物をもう1度均質化し、製品をチューブに詰めた。

Investment And

© 2006 The Authors
Journal compilation © 2006 Blackwell Publishing Ltd

MAILED FROM THE SECOND:

Reference or Exhibit No.	

Form PC1/15A, 2104avg (Rev. 1) (January 1991)

1999, 2000, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021, 2022, 2023, 2024, 2025, 2026, 2027, 2028, 2029, 2030, 2031, 2032, 2033, 2034, 2035, 2036, 2037, 2038, 2039, 2040, 2041, 2042, 2043, 2044, 2045, 2046, 2047, 2048, 2049, 2050, 2051, 2052, 2053, 2054, 2055, 2056, 2057, 2058, 2059, 2060, 2061, 2062, 2063, 2064, 2065, 2066, 2067, 2068, 2069, 2070, 2071, 2072, 2073, 2074, 2075, 2076, 2077, 2078, 2079, 2080, 2081, 2082, 2083, 2084, 2085, 2086, 2087, 2088, 2089, 2090, 2091, 2092, 2093, 2094, 2095, 2096, 2097, 2098, 2099, 2100, 2101, 2102, 2103, 2104, 2105, 2106, 2107, 2108, 2109, 2110, 2111, 2112, 2113, 2114, 2115, 2116, 2117, 2118, 2119, 2120, 2121, 2122, 2123, 2124, 2125, 2126, 2127, 2128, 2129, 2130, 2131, 2132, 2133, 2134, 2135, 2136, 2137, 2138, 2139, 2140, 2141, 2142, 2143, 2144, 2145, 2146, 2147, 2148, 2149, 2150, 2151, 2152, 2153, 2154, 2155, 2156, 2157, 2158, 2159, 2160, 2161, 2162, 2163, 2164, 2165, 2166, 2167, 2168, 2169, 2170, 2171, 2172, 2173, 2174, 2175, 2176, 2177, 2178, 2179, 2180, 2181, 2182, 2183, 2184, 2185, 2186, 2187, 2188, 2189, 2190, 2191, 2192, 2193, 2194, 2195, 2196, 2197, 2198, 2199, 2200, 2201, 2202, 2203, 2204, 2205, 2206, 2207, 2208, 2209, 2210, 2211, 2212, 2213, 2214, 2215, 2216, 2217, 2218, 2219, 2220, 2221, 2222, 2223, 2224, 2225, 2226, 2227, 2228, 2229, 2230, 2231, 2232, 2233, 2234, 2235, 2236, 2237, 2238, 2239, 2240, 2241, 2242, 2243, 2244, 2245, 2246, 2247, 2248, 2249, 2250, 2251, 2252, 2253, 2254, 2255, 2256, 2257, 2258, 2259, 2260, 2261, 2262, 2263, 2264, 2265, 2266, 2267, 2268, 2269, 2270, 2271, 2272, 2273, 2274, 2275, 2276, 2277, 2278, 2279, 2280, 2281, 2282, 2283, 2284, 2285, 2286, 2287, 2288, 2289, 2290, 2291, 2292, 2293, 2294, 2295, 2296, 2297, 2298, 2299, 2300, 2301, 2302, 2303, 2304, 2305, 2306, 2307, 2308, 2309, 2310, 2311, 2312, 2313, 2314, 2315, 2316, 2317, 2318, 2319, 2320, 2321, 2322, 2323, 2324, 2325, 2326, 2327, 2328, 2329, 2330, 2331, 2332, 2333, 2334, 2335, 2336, 2337, 2338, 2339, 2340, 2341, 2342, 2343, 2344, 2345, 2346, 2347, 2348, 2349, 2350, 2351, 2352, 2353, 2354, 2355, 2356, 2357, 2358, 2359, 2360, 2361, 2362, 2363, 2364, 2365, 2366, 2367, 2368, 2369, 2370, 2371, 2372, 2373, 2374, 2375, 2376, 2377, 2378, 2379, 2380, 2381, 2382, 2383, 2384, 2385, 2386, 2387, 2388, 2389, 2390, 2391, 2392, 2393, 2394, 2395, 2396, 2397, 2398, 2399, 2400, 2401, 2402, 2403, 2404, 2405, 2406, 2407, 2408, 2409, 2410, 2411, 2412, 2413, 2414, 2415, 2416, 2417, 2418, 2419, 2420, 2421, 2422, 2423, 2424, 2425, 2426, 2427, 2428, 2429, 2430, 2431, 2432, 2433, 2434, 2435, 2436, 2437, 2438, 2439, 2440, 2441, 2442, 2443, 2444, 2445, 2446, 2447, 2448, 2449, 2450, 2451, 2452, 2453, 2454, 2455, 2456, 2457, 2458, 2459, 2460, 2461, 2462, 2463, 2464, 2465, 2466, 2467, 2468, 2469, 2470, 2471, 2472, 2473, 2474, 2475, 2476, 2477, 2478, 2479, 2480, 2481, 2482, 2483, 2484, 2485, 2486, 2487, 2488, 2489, 2490, 2491, 2492, 2493, 2494, 2495, 2496, 2497, 2498, 2499, 2500, 2501, 2502, 2503, 2504, 2505, 2506, 2507, 2508, 2509, 2510, 2511, 2512, 2513, 2514, 2515, 2516, 2517, 2518, 2519, 2520, 2521, 2522, 2523, 2524, 2525, 2526, 2527, 2528, 2529, 2530, 2531, 2532, 2533, 2534, 2535, 2536, 2537, 2538, 2539, 2540, 2541, 2542, 2543, 2544, 2545, 2546, 2547, 2548, 2549, 2550, 2551, 2552, 2553, 2554, 2555, 2556, 2557, 2558, 2559, 2560, 2561, 2562, 2563, 2564, 2565, 2566, 2567, 2568, 2569, 2570, 2571, 2572, 2573, 2574, 2575, 2576, 2577, 2578, 2579, 2580, 2581, 2582, 2583, 2584, 2585, 2586, 2587, 2588, 2589, 2590, 2591, 2592, 2593, 2594, 2595, 2596, 2597, 2598, 2599, 2600, 2601, 2602, 2603, 2604, 2605, 2606, 2607, 2608, 2609, 2610, 2611, 2612, 2613, 2614, 2615, 2616, 2617, 2618, 2619, 2620, 2621, 2622, 2623, 2624, 2625, 2626, 2627, 2628, 2629, 2630, 2631, 2632, 2633, 2634, 2635, 2636, 2637, 2638, 2639, 2640, 2641, 2642, 2643, 2644, 2645, 2646, 2647, 2648, 2649, 2650, 2651, 2652, 2653, 2654, 2655, 2656, 2657, 2658, 2659, 2660, 2661, 2662, 2663, 2664, 2665, 2666, 2667, 2668, 2669, 2670, 2671, 2672, 2673, 2674, 2675, 2676, 2677, 2678, 2679, 2680, 26

24 4444

Information:

본 연구는 2014년 12월 1일부터 2015년 11월 30일까지 1년간의 자료를 분석하였다. 연구기간 동안의 자료 수집은 2014년 12월 1일부터 2015년 11월 30일까지 1년간의 자료를 분석하였다. 연구기간 동안의 자료 수집은 2014년 12월 1일부터 2015년 11월 30일까지 1년간의 자료를 분석하였다.

第1頁の続き

⑥Int. Cl.⁸

識別記号

序内整理番号

A 61 K	7/00	E	9165-4C
	7/48	W	9165-4C
	9/12I	F	9051-4C
	47/24	D	7329-4C
			7433-4C

⑨発 明 者 レーディング, ヨアヒム

ドイツ連邦共和国、デー—5000・ケルン・1、バイセンブルガーシ
ユトラッセ・33

⑨発 明 者 ギツイー, ミクロス

ドイツ連邦共和国、デー—5000・ケルン・41、イム・ラプスフェル
ト・23

公表特許公報(A)

平5-506397

公表 平成5年(1993)9月22日

Int.Cl.⁹

識別記号

庁内整理番号

審査請求 未請求

予備審査請求 有

部門(区分) 2(1)

B 01 J 13/02

A 61 K 7/00

T

9165-4C

8317-4G

B 01 J 13/02

Z※

(全7頁)

発明の名称 リン脂質小胞の水性懸濁液、その製造法及びその使用

特 願 平3-503964

特 出 願 平3(1991)2月11日

特許文提出日 平4(1992)8月21日

国際出 願 PCT/EP91/00267

国際公開番号 WO91/12794

国際公開日 平3(1991)9月5日

優先権主張 1990年2月23日ドイツ(DE)特許4005711.9

発 明 者 ラウテンシユレーガー、ハン

ドイツ連邦共和国、デー-5024-ブルハイム・3、ノイサー・ガツ

ス・ハイナ

セ・50

出 願 人 ナッターマン・アー・ウント・

ドイツ連邦共和国、デー-5000-ケルン・30、ナッターマンアレ

ー・1

代 理 人 弁理士 川口 義雄 外3名

指 定 国 A T (広域特許), B E (広域特許), C A, C H (広域特許), D E (広域特許), D K (広域特許), E S (広域特許), F R (広域特許), G B (広域特許), G R (広域特許), I T (広域特許), J P, L U (広域特許), N L (広域特許), S E (広域特許), U S

最終頁に続く

請求の範囲

1. 以下の組成:

ホスファチジルエタノールアミン15〜25重量%,

ホスファチジルイノシトール15〜25重量%,

ホスファチジン酸15〜25重量%,

ホスファチジルコリン15〜20重量%,

油0〜1重量%、及び

レシチン中に通常加えられる脂質物質40〜24重量%

(全重量の合計は100重量%である)を有するリン脂質高電解質の混合液10〜30重量%;

ホスファチジルコリン10〜40重量%、及び

脂溶性物質30〜80重量%から小胞の膜がなり、且つ

小胞膜溶液が全重量の35.0〜39.7重量%の水を含むことを特徴とする、リン脂質小胞、水及び、必要により糊剤及び

/または有機電解質を含む小胞の水性懸濁液。

2. 小胞懸濁液が、

糊剤及び/または有機電解質0.1〜5重量%及び/または、

脂質及び/または有機電解質0.1〜5重量%

を含むことを特徴とする請求項1に記載の水性分散液。

3. 脂溶性物質が油であることを特徴とする請求項1に記

載の水性小胞懸濁液。

4. 以下の組成:

ホスファチジルエタノールアミン15〜25重量%,

ホスファチジルイノシトール15〜25重量%,

ホスファチジン酸15〜25重量%,

ホスファチジルコリン15〜20重量%,

油0〜1重量%、及び

レシチン中に通常加えられる脂質物質40〜24重量%

のリン脂質高電解質0.1〜20重量部を、温度10℃〜80℃で、0.1〜20重量部のホスファチジルコリンを添加した水99.7〜35重量部に分散させ、脂溶性物質0.1〜25重量部を配合し、必要により懸濁液のpHを調整または有機電解質で5〜8の値に調整し、必要により、糊剤及び/または有機電解質を添加して所望の粘度に調整し、次いで全部で5〜40分の均質化時間で均質混合することを特徴とする小胞形成物質を水中に分散させることによる、請求項1〜3のいずれか1項に記載の小胞の水性懸濁液の製造法。

5. ホスファチジルコリンを、油含有部分の状態で純物質として、またはホスファチジルコリンの油に油含有率しくは脂溶性物質を有する成分として加えることを特徴とする

請求項4に記載の小胞懸濁液の製造法。

6. 必要により、これらの組成物に添加剤を添加すること
を特徴とする既述的または化粧品組成物に請求項1～5の
いずれか1項に記載の小胞の水性懸濁液を使用する方法。

7. スキンケア化粧品組成物を製造するための請求項6
に記載の使用法。

膜の製造の詳細な説明を提供している (Asa, Rev. Biophys.
Bioenz. 1980, 9, 467-478)。

しかしながら、本発明は、上記の文献を組み合わせても
推察し得ない。

生物学的な細胞と同様の方法で、リボソームは、小胞内
部の容積に水溶性物質を、膜には両親水性及び親脂性物質
を吸収することができる(充満したリボソーム)。膜への充
満の場合、リボソームを配合物の他の成分と混合する時充
満した物質は膜と強く結び付いたままであるので、組織的
に化粧品及び医薬品でのリボソームの運用にとっては、膜
に充満する方が小胞内部の容積に充満するよりも重要であ
ることが知見された。リボソームの内部容積に配置されて
いる水溶性物質の場合、特に低分子重量物質の場合には水の
添加によってでさえ破壊してしまうだろうと予測され得る。

現在まで使用可能なリボソームは、前述の特性にも拘わ
らず重大な欠点を有する。

1. 通常使用した物質(主に高純度ホスファチジルコリン)
が高純度であること及び使用した製造法が複雑であること
により、従来の組成のリボソームは、やや好ましくない特
性を有する通常のエマルジョンよりも幾分か高価である。

明 細 書 リン脂質小胞の水性懸濁液、その製造法及びその使用

本発明は、リン脂質小胞の水性懸濁液、その製造法及び
その組成または化粧品における使用に関する。

リボソームは小胞であり且つ非常に多量の精製を有し
得る。製造法に依存して、膜構造及び直径約15～350nmを
有するミトラメラ小胞、オリゴメラ小胞、多量メラ小胞
または複合体(fused bodies)に区別し得る。

一般的に、リボソームは、天然、半合成または合成リン
脂質から製造され、主成分は通常ホスファチジルコリンで
ある。他の成分は、通常ホスファチジルエタノールアミン、
ホスファチジルイノシトール及びホスファチジン酸である。
その脂肪酸組成により、不飽和(天然)、部分水酸化リン脂
質と水酸化リン脂質とを識別することができる。この問題
は、H.P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie,
Kosmetik und angrenzende Gebiete, Verlag Editio
Cantor, Aulendorf 1989, pp.744-748で論議されている。

これらの文献に於いて、Leutenocklägerらは、化粧品中
の大豆リン脂質由来のリボソームの重要性に関して強調し
ているのに対し[Seifen-Öl- und Fett-Wachse 114(1989), 521
-524]、Skonza及びPapahadjopoulosは、特定のリン脂質小

2. 従来の組成のリボソームは、膜脂性物質に対し限定さ
れた貯蔵能しか有していない。不飽和リン脂質から形成し
たリボソームは、トリグリセリド約10～30重量%を含有し
得るが、(乾燥物質中)10%のリボソーム成分を含む高濃度
リボソーム懸濁液に関してさえ、出来上がった配合物中に、
トリグリセリドの最終濃度がたったの1～3%しかないとい
うことを意味する。対照的に10～20%の膜脂性成分濃度
は、匹敵する水中油相エマルジョンにとって標準である。

従って本発明の目的は、そのリン脂質膜壁が特に膜脂性
物質を充満するのに好適な、小胞の水性懸濁液を提供する
ことである。

この目的は、小胞の膜が、ホスファチジルコリン10～40
重量部、膜脂性物質30～80重量部及びリン脂質高純度物質
(basic substances)10～30重量部の混合物からなり、且つ
リン脂質高純度物質は、以下の組成:

ホスファチジルエタノールアミン15～25重量%、

ホスファチジルイノシトール15～25重量%、

ホスファチジン酸15～25重量%、

ホスファチジルコリン15～20重量%、

油0～1重量%、及び

レシテン中に通常知見される随伴物質 (accessory substances) 40~24重量%

(全量のを計は100%である)を有し、小腸腸液は、全重量に対し水35.0~39.75を含むことを特徴とする。リン脂質、水及び必要により、無機及び/または有機電解質を含む水性小腸腸液により調製される。

出来上がった混合物を生理学的なpH及び生理学的浸透圧に調製するために、この腸液に無機塩基及び/または有機塩基0.1~5重量%及び無機及び/または有機電解質0.1~5重量%も添加し得る。

良好な生理学的相溶性とするために、pH値を5~8、好ましくは8.5~7に調製する。浸透圧の範囲は150~450mOsmol/L、好ましくは250~350mOsmol/Lである。

脂溶性物質は、小腸腔により特に十分に吸収される。従って、この薬は、ビタミンE、レチノイド、ステロイド、脂溶性及び両親媒性の活性物質、脂溶性及び脂水性油、ラジカル阻害剤並びにUV吸収剤を充填し得る。特に油は、好ましい脂溶性物質である。

特に脂溶性活性物質としては、滅菌性及び脂水性油が、化粧品分野での最適なスキנקア。特に乾燥肌のトリート

メントに重要である。例えば、アトピー性皮膚炎の治療に

使用されるポリ不飽和油 (polyunsaturated oil) の場合 [H.P. Nissen, W. Mehnert, H. Krell 及び H. Kreyssel, *Fao. Sci. Technol.* 90 (7), 268-273 (1988)]、皮膚への分配及び浸透は、非常に重要である。このような理由から、リボソームは、皮膚への分配及び浸透に対し理想的な低体系である。

リン脂質濃度により多く充填させると、トリグリセリドをより高濃度で取り込み易いという傾向がある。

この薬に実質的に充填すると、本発明による小腸分散液を既述的及び化粧品配合物に使用することが可能になる。これらは、活性成分ばかりでなく、このような組成で通常使用される添加剤も取り込み得る。

本発明により、水性リン脂質小腸、水及び任意の無機及び/または有機電解質を含む小腸分散液を、リン脂質を水中に分散させることにより調製する。本方法は、以下の如く実施する。以下の組成:

ホスファチジルエタノールアミン 15~25重量%

ホスファチジルイノシトール 15~25重量%

ホスファチジン酸 15~25重量%

ホスファチジルコリン 15~0重量%

油 0~1重量%、及び

レシテン中に通常知見される随伴物質 40~24重量%

のリン脂質ベース (phospholipid base) 0.1~20重量部を、

温度10℃~80℃で水98.7~35重量部に分散させ、ホスファチジルコリン0.1~20重量部を配合し。親脂性物質0.1~25重量部を添加し、次いで必要により、腸液のpH値を無機または有機塩基を添加することにより5~8に調製し、必要により、腸液を無機及び/または有機電解質を添加することにより所望の浸透圧に調製し、次いで全部で5~80分ろ過化する。

本発明の方法に於いて、ホスファチジルコリンは、油含有部分の状態で、または油含有若しくは親脂性物質を含む成分中に、親脂物質として添加し得る。

薬液物質は、(ホスファチジルコリンに対し)特に高濃度の随伴リン脂質を含むリン脂質混合物からなり、以下の組成:

ホスファチジルエタノールアミン 15~25重量%

ホスファチジルイノシトール 15~25重量%

ホスファチジン酸 15~25重量%

ホスファチジルコリン 15~0重量%

油 0~1重量%、及び

レシテン中に通常知見される随伴物質 40~24重量%

(各組成の合計は100%である)を有する。

薬液物質は、電レシテン部分のエタノール抽出により製造され、抽出後残液を電レシテンにとってありふれた薬油方法 (例えば、H. Parden, *Die Pflanzen-Isoliertechnik*, Verlag für chemische Industrie, Augsburg 1988) にかけることにより製造した無色から淡ベージュの粒状固体で、それ故、非常に経済的である。

『天然の出現物質』であるため、薬液物質の組成は非常に狭く、これは製造した分散液のpHや浸透圧にも影響し得る。従って、分散液のpH範囲を、リン脂質に対し浸透の6~7、好ましくは8.5に固定 (例えば、既述または化粧品に通常使用される水酸化ナトリウム、水酸化カルシウム、水酸化リチウム、トリエタノールアミンなど) で調製するのが好適であり、次いで好適な電解質を添加することにより所望の150~450、好ましくは250~350mOsmol/Lの生理学的浸透圧に調製する。好ましい電解質は、アルカリ金属塩 (例えば、塩化ナトリウム、硫酸ナトリウム及び他の硫酸塩、塩化物並びにリン酸塩など) である。腸液は、通

常のクエン酸塩またはリン酸塩緩衝液により所望の浸透圧にすることできる。

当然、凝固する配合物の目的達成を促進し且つ配合物と相溶性の他のイオン性添加剤も使用し得る。特に化粧品品の製造に於いて、乳酸の塩及びピロリドンカルボン酸の塩を天然の滋養因子の成分として配合し得る。

懸濁液の製造温度は、配合物の物理的特性に拘り影響を与えない。従って、室温または10〜80℃の温度範囲での操作が都合がよい。これは、微生物の汚染を低減させるために通常温度範囲70〜80℃を使用し得ることを意味する。所望によりこの系は、より低温またはより高温でも進行し得る。

本方法は、小胞を製造するために慣用の添加剤(例えば、コレステロール、グリセロール、リン酸ジセチルなど)を全く添加する必要がなく且つ、生理学的に有害性の成分だけが必要であるという点に有用な長所を有する。

高硬物質の割合、ホスファチジルコリン及び油(または他の任意の化粧品品、医薬的若しくは工業的に興味深いリン脂質物質)の割合は、以下の範囲内:

高硬物質 0.1〜20.0%

Wache 114(14), 531(1988))との優秀なスキンケア特性を併有する。従って、記載の製品は、日々の顔及びボディのケア、特に乾燥肌のトリートメント、肌の傷の治療、及び皮膚のより深い層での数週リノール酸量の再形成に成功裏に使用し得る。

実施例で使用した高硬物質は、以下の組成を有していた(源:大豆)。

ホスファチジルエタノールアミン	20.2重量%
ホスファチジルイノシトール	19.4重量%
ホスファチジン酸	22.0重量%
ホスファチジルコリン	10.9重量%
4'-アシルセファリン	2.3重量%
リゾレシチン	1.0重量%未満
油	1.0重量%未満
レシチンに通常伴う他の物質	100重量%に亘るまでの量

実施例 1

高硬物質 5%及びホスファチジルコリン(Phospholipos 90; 登録商標) 7%の混合物を、高性緩衝液(例えば、固塩子-固定子ベースの溶解液-緩衝液または高圧ホモジナイザ

ホスファチジルコリン 0.0〜20.0%

脂溶性物質(例えば、油) 0.0〜25.0%

を添加し得る。

これらの表から、高硬物質だけでも小胞を製造でき、且つホスファチジルコリンを添加しなくても膜脂性物質と混合し得ることが明らかである。他方、高硬物質とホスファチジルコリンの所々の割合は膜脂性物質(油)の最大量に対応し、この割合が高いほど本発明の目的達成は可能となる。さらに、「割合」(fractions)の形態で、即ち濃縮状態でホスファチジルコリンを添加し得るので、純物質として添加する必要性は全くないことが知見された。このような「割合」は、市販で入手可能であり、多量の油(25〜75%)を含んでいる。この油成分は、通常、大豆、ヒマワリ、アザミまたは菜種油である。他方、ホスファチジルコリン及び油の「混合物」(compounds)、または「割合」及び油は、これらがより取り扱い易い形態で添加される。

このようにして製造された化粧品配合物は、リン脂質(レシチン)と、皮膚を分配及び皮膚浸透性を同時に有する化粧品で通常使用される天然油または他の脂溶性薬剤 [E. Lautenschlager, J. Rodding 及び H. Ghyzozy, Seifen, Öle, Fette,

ーなど)を使用して水 82.14%中に均質化させた。次いで大豆油 20%をこの懸濁液中に攪拌し、混合物をもう 1 度均質化し、塩化ナトリウム 0.73%及び水 5%を添加して、さらに均質化して生理学的浸透圧を調節した。懸濁液をろ過し、所望により、貯蔵性を高めるために防腐剤で処理してもよい。

このようにして形成した小胞の平均粒径は(レーザー散光法で測定して)420nmであった。

この実施例により、比較的小量のホスファチジルコリンを含む場合でさえ出来上がった配合物中に約 20%の量の油を含ませることが可能であることを示している。ホスファチジルコリン量が通常使用する約半分であっても、油濃度は、従来のリソソーム濃度の 6 倍も高かった。

この懸濁液は、医薬及び化粧品品の製造に通常使用する実質的に全種類の攪拌機を使用して製造し得る。製造した小胞は、使用した攪拌機、(5〜80分であり得る)攪拌時間に依存して大きくも小さくもなる。通常小胞の粒径は、100〜500nmであるが、100nm以下であってもよい。

実施例 2

高硬物質 5%及びホスファチジルコリン(Phospholipos

90:登録商標)5gの混合物を、高性能攪拌機を使用して水80g中に均質分散させた。この懸濁液を少量の水酸化ナトリウムで中性(pH7)とし、マツヨイグサ油15gと混合物に添加して攪拌してもう1度均質化し、クエン酸ナトリウムによりその緩衝圧を生化学的緩衝圧に調節して、さらに均質化した。この懸濁液を濾過し、所望により、貯蔵性を高めるために好適な防腐剤を添加した。

平均粒径は、210nmであった(レーザー拡散法)。

実施例3

高硬物質5gの水80g中の懸濁液を、高性能攪拌機で均質化することにより製造した。この懸濁液中に、50:ホスファチジルコリン及び50:油(主成分は、アザミ油;市販名:Phosol 50 SA:登録商標)の混合物15gを攪拌し、混合物を少量の水酸化ナトリウムでpH6.5-7に調節し、再び均質化して、最終的に均質化しながら少量の塩化ナトリウムを添加して医薬的緩衝圧に調節した。この懸濁液を濾過し、所望により、貯蔵性を高めるために好適な防腐剤で処理した。

平均粒径は、251nmであった(レーザー拡散法)。

実施例3に記載の方法では当然、「混合物」は、他の所望

チジルコリン(Phospholipon 90:登録商標)7g、ホホバ油10g(Dragoco)及びビタミンE酢酸塩(Rhône-Poulenc)0.2gを添加した。懸濁液を、リン酸二水素カリウム0.7g、リン酸水素ナトリウム・12水和物0.9g($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$)及び水5gの混合物で調整させ、再びしばらくの間均質化させた。これをpH6.5に調節した。小胞のサイズは493nmであり、緩衝圧は287 m osmolであった。次いで、プロピレングリコール5g及びphenoxip(NIPA)0.5gの混合物を防腐剤として添加し、キサンタンガム(Rhodigel 200:登録商標)1gを増粘剤として添加し、香料油0.1gを香料として添加した。最後に、出来上がった混合物をもう1度均質化し、製品をチューブに詰めた。

の油または活性成分濃度を達成するために、高硬物質の懸濁液に添加する前に、アザミ油、他の油または脂溶性化粧品若しくは医薬的に活性な成分で希釈してもよい。このようにして製造した懸濁液は、化粧品スキンケア配合物の以下の例に例示したように医薬的、化粧品及び工業的製品の製造に直接使用し得る。

実施例4

実施例1で得られた懸濁液のサンプル100gを高圧下に配置し、破して攪拌しながらキサンタンガム(Rhodigel 200:登録商標)0.5gで処理し、粘度が非常に高くなったなら、さらに攪拌してスキンケア製品を仕立てた。

実施例4に記載の方法の場合には当然、通常の相溶性の化粧品添加物及び活性成分(例えば、酸化防止剤、防腐剤、ゲル形成剤、粘度付与剤、香料、ビタミンなど)を添加し、当業界で公知の方法により製品としてもよい。

実施例5は、リポソームクリームの典型的製造法を例示する。

実施例5

高性能攪拌機を使用して、高硬物質5gを水84.6g中に均質分散させた。均質化を継続しながら、連続してホスファ

5. 2.

ホスファチジルコリンと特定のリン脂質高硬物質との混合物から製造されるその小胞の膜が、脂溶性物質を特に好ましく充填する、小胞の水性懸濁液を提供する。本方法により製造した小胞懸濁液は、医薬及び化粧品組成物に使用し得る。

International Application No. PCT/EP 91/00267

PCT/EP 21/00267

71A. DOCUMENTS REFERENCED TO BE RELEASED EXCEPTED FROM THE AUTOMATIC DECLASSIFICATION SCHEDULE		DECLASSIFY ON:
Document#	Description of Document(s) - give full title, volume number(s), and the report number(s)	Excluded by What Law
A	SOVP, volume 115, no. 18, 21 November 1989, [Ausgaben, DE] N. Sekretensilger: Kometenische Formulierungen mit Liposomen und Phospholipiden-Inhalts und Zusammen- hang, pages 642-643 see page 643	7
P,T	WD, A. 0012545 (MATTERWORTH & CIE GmbH; 1 November 1990 see pages 15-17, examples 15-17	1-7

Form PCT/ISA (to be filled in by the applicant) (January 1993)

EP 9100167

38 4434

This article may be used for non-commercial purposes relating to the present document, subject to the above-mentioned limitations. The material is not to be used in any way that would be likely to cause confusion or to suggest an endorsement by the European Commission. The European Commission is not responsible for any use of the material for purposes other than those for which it was prepared.

7. The study was approved by the Institutional Review Board of the University of Illinois at Chicago.

第 1 頁の続き

⑥Int. Cl. *

識別記号

片内整理番号

A 61 K	7/00	E	9185-4C
		W	9185-4C
	7/48		9051-4C
	9/127	F	7329-4C
	47/24	D	7433-4C

⑨発 明 者 レーディング, ヨアヒム

ドイツ連邦共和国、デー—5000・ケルン・1、バイセンブルガーシュトラッセ・33

⑨発 明 者 ギツイー, ミクロス

ドイツ連邦共和国、デー—5000・ケルン・41、イム・ラプスフェルト・23